

ЭФФЕКТИВНОСТЬ АНТИАГРЕГАНТНОЙ ТЕРАПИИ АЦЕТИЛСАЛИЦИЛОВОЙ КИСЛОТОЙ (АСПИРИНОМ) И ЧАСТОТА РАЗВИТИЯ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ СОБЫТИЙ У БОЛЬНЫХ АРТЕРИАЛЬНОЙ ГИПЕРТЕНЗИЕЙ

КОЗЛОВСКИЙ В.И., СЕРОУХОВА О.П.

*УО «Витебский государственный ордена Дружбы народов медицинский университет»;
кафедра факультетской терапии*

Резюме. Показано, что снижение показателей агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии в присутствии адреналина по данным оптической агрегатометрии на 50% и более (через 7-8 дней приема аспирина) по сравнению с исходным уровнем ассоциировано с достоверным снижением числа сердечно-сосудистых событий в течение $1,4 \pm 0,8$ года, что позволяет считать данный критерий аспиринорезистентностью. Сделано заключение, что частота резистентности к АСК, выявленная к концу раннего посткризового периода среди пациентов с артериальной гипертензией, составляет 67%. Количество вызовов скорой помощи и госпитализаций по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы достоверно выше у больных артериальной гипертензией с выявленной на основании данных оптической агрегатометрии резистентностью к АСК в течение $1,4 \pm 0,8$ года.

Ключевые слова: артериальная гипертензия, аспиринорезистентность, агрегация лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии.

Abstract. It has been shown, that the decrease of indices of aggregation of leukocytic-thrombocytic suspension in the presence of adrenaline according to optical aggregatometry by 50% and more (in 7-8 days of aspirin intake) in comparison with the initial level is associated with reliable reduction in the number of cardiovascular events during $1,4 \pm 0,8$ y. that allows to consider the given criterion as aspirin resistance. The conclusion is made that the frequency of resistance to ASA revealed by the end of early postcrisis period in patients with arterial hypertension makes up 67%. The quantity of emergency calls and hospitalizations due to diseases of the cardiovascular system is reliably larger in patients suffering from arterial hypertension with revealed on the basis of optical aggregatometry data resistance to aspirin during $1,4 \pm 0,8$ year.

Назначение антиагрегантных или антитромботических препаратов признано обязательным звеном профилактики и терапии большинства сердечно-сосудистых заболеваний [1].

Мета-анализ антитромботической терапии, выполненный группой исследователей (Antithrombotic Trialists' Collaboration, 2002), в который включены данные о лечении 220 тыс. пациентов высокого риска, подтвердил, что применение антитромбоцитарных препаратов

является эффективной мерой вторичной профилактики сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [2]. При этом лечение антиагрегантами приводит к уменьшению относительного риска смерти от любых причин на 16%, серьезных сосудистых осложнений и инсультов – на 25%, инфарктов миокарда – на 34%.

Тем не менее, несмотря на наличие широкого арсенала средств антитромбоцитарного действия, эффективность антиагрегантов и их использование в клинической практике зачастую сталкивается с рядом проблем. Нерешенными и спорными остаются вопросы определения истинно лечебного либо профилакти-

ческого действия тех или иных антиагрегантов, неоднозначны результаты, свидетельствующие об эффективности их различных доз (в частности аспирина), практически отсутствуют данные об исследовании индивидуальной чувствительности и частоте встречаемости резистентности к ним у отдельных больных [3].

Показано, что у 5-60% лиц с различными клиническими проявлениями атеротромбоза отмечается так называемая резистентность к ацетилсалициловой кислоте (АСК) – аспирину [4, 5, 6, 7, 8], когда прием препарата не вызывает значимого уменьшения агрегационного ответа тромбоцитов [9, 10], при этом следует отметить тот факт, что распространенность резистентности к АСК в значительной степени зависит от используемых методов оценки и изучаемой популяции [11, 12, 13, 14].

Резистентность к дезагрегантам является актуальнейшей проблемой здравоохранения [15], которой, к сожалению, уделяется недостаточное внимание [16]. Подтверждением этому является то обстоятельство, что общепринятое определение резистентности к дезагрегантам до настоящего времени не сформулировано, отсутствуют единые критерии определения резистентности, так же как не существует единой методики ее выявления, что затрудняет поиск путей преодоления данного состояния [17]. Кроме того, резистентность зависит от используемых методов диагностики, клинической ситуации, дозы препаратов.

Сам термин «резистентность к дезагрегантам» считают не совсем удачным. Некоторые авторы предлагают использовать вместо него понятия неэффективность или нечувствительность к лечению, вариабельность (слабый – *hyporesponsiveness* или выраженный – *hyperresponsiveness*) ответа на терапию [18, 16].

Сегодня данный термин используют для описания нескольких явлений: клинического феномена – неспособности дезагреганта предотвращать атеротромботические осложнения и лабораторного – его неспособности подавлять функциональную активность тромбоцитов до желаемой степени. В широком смысле резистентность к антитромбоцитарному препарату рассматривается как неспособность

препарата предотвращать ишемические осложнения и достигать определенных биохимических (фармакокинетических и/или фармакодинамических) эффектов [17].

Проблема усложняется тем, что чувствительность к дезагрегантам не является постоянной, в разных клинических ситуациях она может меняться даже у одного и того же пациента. Так, транзиторное снижение чувствительности к аспирину зарегистрировано в первые дни после аортокоронарного шунтирования (АКШ) [19] и операциях на сонных артериях [20]. Низкая чувствительность к аспирину отмечена и у пациентов с ОКС с подъемом сегмента ST [21].

Клинически резистентность к дезагрегантам можно диагностировать по развитию сердечно-сосудистых осложнений на фоне приема терапевтических доз указанных препаратов. Однако неблагоприятные исходы при лечении антитромбоцитарными препаратами могут быть обусловлены не только резистентностью к этим средствам. Их причиной могут быть активация как факторов свертывания крови, так и тромбоцитов через альтернативные механизмы, на которые указанные дезагреганты не воздействуют. В этой связи не стоит ожидать, что аспирин, как, впрочем, и др. антиагреганты, сможет предотвратить неблагоприятные исходы у всех пациентов с высоким риском развития сердечно-сосудистых осложнений и поэтому не вполне логично связывать развитие атеротромботических осложнений только с проблемой резистентности к дезагрегантам. Тем не менее, исследования по оценке ассоциации лабораторных показателей функциональной активности тромбоцитов с клиническими исходами у пациентов, получающих лечение антитромботическими средствами, представляются весьма актуальными [16].

В течение последних лет установлена ключевая роль тромбоцитов в развитии сердечно-сосудистых осложнений у больных АГ. Однако вопрос о профилактическом назначении аспирина у больных АГ остается дискуссионным. К настоящему времени целесообразность длительного профилактического применения аспирина в дозе 75-100 мг/сут не

вызывает сомнения у пациентов группы высокого риска, у которых ежегодная частота неблагоприятных исходов достигает 4-8%.

Тем не менее, назначение аспирина у больных АГ сталкивается с целым рядом проблем применения дезагрегантов, в т.ч. и с резистентностью. Подходы к определению резистентности к АСК у данной категории больных не разработаны, нет работ, позволяющих выделить те факторы, при которых отмечается неэффективность этого препарата.

Цель исследования – оценить частоту выявляемой на основе лабораторной диагностики резистентности к АСК и частоту развития основных сердечно-сосудистых событий в течение $1,4 \pm 0,8$ года у больных артериальной гипертензией.

Методы

Обследован 151 больной АГ II-III степени с высоким и очень высоким суммарным сердечно-сосудистым риском, поступивший в кардиологическое отделение Центральной городской клинической больницы города Витебска в связи с гипертоническим кризом.

Диагноз АГ устанавливался на основании клинического обследования и исключения симптоматических артериальных гипертензий. Общая характеристика больных, включенных в исследование, представлена в табл. 1.

Ожирение 1 степени отмечено у 45 (29,8%) пациентов, 2 степени – у 12 (7,9%), 3 степени – у 5 (3,3%). Повышенная масса тела встречалась у 46 (30,5%) больных.

После купирования гипертонического криза пациентам в дополнение к гипотензивной терапии в соответствии с рекоменда-

ми Европейского общества кардиологов [22] был назначен аспирин в дозе 75-125 мг.

В качестве гипотензивных препаратов использовали эналаприл 10-40 мг/сут, метопролол 50-100 мг/сут, гипотиазид 25-100 мг/сут, амлодипин 5-10 мг/сут.

Адреналин-активированную агрегацию лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии (ЛТС) определяли по методу Born (1962) [23] в 1-е сутки поступления больного в стационар (на фоне повышенного артериального давления) и через 7-8 дней на фоне стабильного снижения артериального давления.

Аспиринорезистентность регистрировали в том случае, когда прием препарата не вызывал уменьшения показателей агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии более чем на 50% от исходного уровня.

Средняя длительность наблюдения составила $497,9 \pm 299,7$ ($1,4 \pm 0,8$ года). Регистрировали количество гипертонических кризов, острых расстройств церебрального кровотока (транзиторные ишемические атаки, инсульты), острых расстройств коронарного кровотока (нестабильные стенокардии, инфаркты миокарда), нарушений ритма сердца, летальных исходов от заболеваний сердечно-сосудистой системы и от других причин, количество вызовов скорой помощи, количество госпитализаций по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы. Анализировалась медицинская документация (амбулаторные карты, статистические талоны, журналы регистрации умерших) за указанный период, проводилась телефонная беседа с пациентом. Число событий оценено у 118 больных.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью электронных таблиц

Таблица 1

Характеристика больных, включенных в анализ (n=151)

Показатель	Значение
Возраст, лет ($M \pm \sigma$)	$63,2 \pm 11,6$
Число мужчин/женщин, n	61/90
Курение, n (%)	38 (25,2)
Сахарный диабет, n (%)	22 (14,6)
Инфаркт миокарда в анамнезе, n (%)	16 (10,6)
Инсульт в анамнезе, n (%)	14 (9,3)

Microsoft Excel XP, пакета программ «Statistica 6.0». Использовались описательные статистики непараметрические методы анализа. Для оценки различий частот в двух независимых группах обследуемых использовали хи-квадрат с поправкой Йейтса.

Результаты

Определение частоты сердечно-сосудистых событий (транзиторных ишемических атак, инсультов, нестабильных стенокардий, инфарктов, летальных исходов) у больных АГ при различных изменениях агрегации ЛТС представлено на рис. 1.

Следует отметить то, что стандартизированный критерий определения аспиринорезистентности к настоящему времени не разработан. Нами данный критерий – отсутствие снижения показателей агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии в присутствии адреналина по данным оптической агрегатометрии на 50% и более – был выработан, исходя из данных сравнительного анализа исходов в двух группах пациентов. Так, первоначально критерием эффективности аспиринотерапии считали снижение показателей агрегатограммы на 15%. Оказалось, что достоверных отличий в частоте тех или иных

событий в двух группах пациентов по данному критерию не было. Аналогичная ситуация складывалась и в тех случаях, когда за критерий эффективности принимались значения снижения показателей агрегации ЛТС на 20%, 30%, 40%. И только снижение показателей агрегации ЛТС на 50% сопровождалось достоверным уменьшением числа сердечно-сосудистых событий в данной группе больных.

Частота резистентности к АСК у больных артериальной гипертензией, выявленной к концу раннего посткризового периода, составила 67%. Т.о., пациенты были разделены на 2 группы: с доказанной (на основании данных оптической агрегатометрии) аспиринорезистентностью (1 группа) и без таковой (2 группа). Результаты длительного наблюдения за больными АГ первой и второй групп представлены в таблице 1.

По возрасту, полу, длительности основного заболевания, наличию факторов риска, показателям общего и биохимического анализов крови, проводимой терапии группы были сопоставимы.

В течение $1,4 \pm 0,8$ года у больных артериальной гипертензией с аспиринорезистентностью чаще зарегистрированы летальные исходы от заболеваний сердечно-сосудистой

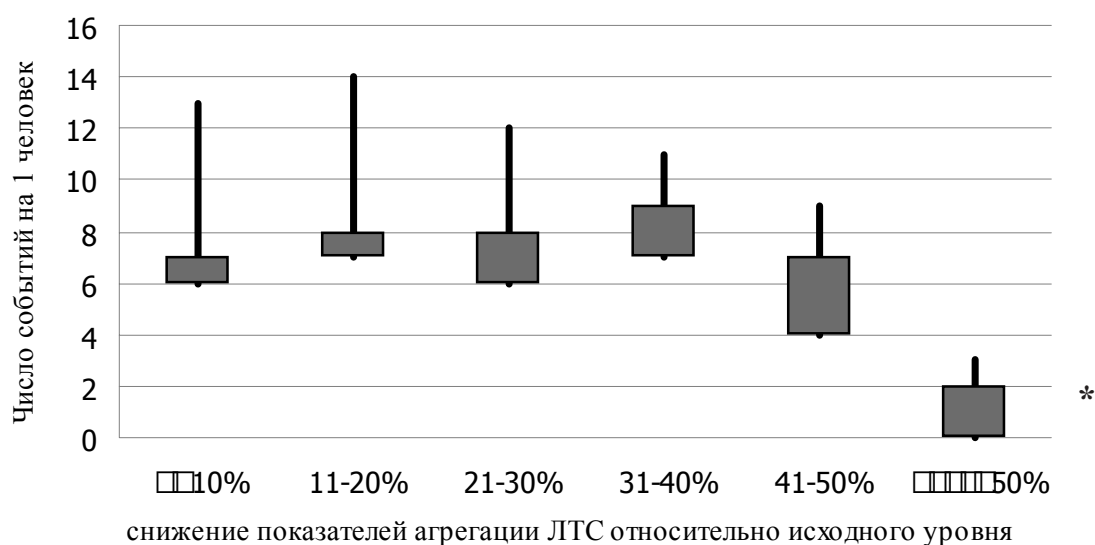


Рис. 1. Изменения числа сердечно-сосудистых событий на 1 пациента за 1,5 года наблюдения при различных изменениях агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии.

Примечание: * – $p < 0,05$.

Таблица 1

Результаты длительного наблюдения за больными АГ первой и второй групп

Показатели	1 группа (с аспиринорезистентностью) (n=79)	2 группа (без аспиринорезистентности) (n=39)	p
Гипертонические кризы	160	21*	<0,0001
ТИА	4	1	>0,05
Инсульты	2	0	>0,05
Нестабильная стенокардия	19	3*	<0,05
Пароксизмы аритмий	29	3*	<0,02
Инфаркт миокарда	3	0	>0,05
Умер	7	3	>0,05
Вызова скорой помощи	107	28*	<0,03
Госпитализации	40	9*	<0,05

Примечание: р* – отличия между группами больных АГ. Достоверность оценена методом кросс-табуляции (2x2).

системы. Суммарное число событий (транзиторных ишемических атак, инсультов, нестабильных стенокардий, инфарктов, летальных исходов) достоверно больше ($p < 0,05$) у больных АГ с аспиринорезистентностью ($n=79$), чем у больных без аспиринорезистентности ($n=39$). Кроме того, эти больные достоверно чаще вызывали скорую помощь и госпитализировались в стационар по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы.

Обсуждение

Данное исследование служит еще одним доказательством того, что резистентность к антитромбоцитарным препаратам (по данным оптической агрегатометрии) имеет реальную клиническую значимость. Анализ, проведенный в нашей клинике, выявил четкую взаимосвязь между резистентностью к АСК, определенной как отсутствие снижения показателей агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии в присутствии адреналина по данным оптической агрегатометрии на 50% и более, и клиническими исходами, а также показал, что у больных с резистентностью к АСК возрастает вероятность развития ишемических осложнений в будущем (таких, как смерть, инсульт или инфаркт миокарда). Поэтому дан-

ный критерий у больных АГ с высоким и очень высоким риском сердечно-сосудистых осложнений, по-видимому, может служить независимым предиктором развития сердечно-сосудистых событий.

Заключение

1. Определено, что отсутствие снижения показателей агрегации лейкоцитарно-тромбоцитарной суспензии в присутствии адреналина по данным оптической агрегатометрии на 50% и более (через 7-8 дней приема аспирина) по сравнению с исходным уровнем ассоциировано с достоверным увеличением числа сердечно-сосудистых событий в течение $1,4 \pm 0,8$ года, что позволяет считать данный критерий аспиринорезистентностью.

2. Частота резистентности к АСК, выявленная к концу раннего посткризового периода среди пациентов с артериальной гипертензией, составляет 67%.

3. Количество вызовов скорой помощи и госпитализаций по поводу заболеваний сердечно-сосудистой системы достоверно выше у больных артериальной гипертензией с выявленной на основании данных оптической агрегатометрии резистентностью к АСК в течение $1,4 \pm 0,8$ года.

Литература

1. Отдаленные результаты коронарного стентирования: роль антиагрегантной терапии / Ю.А. Карпов [и др.] // Рус. мед. журн. – 2008. – т. 16, № 21. – С. 1419-1422.
2. Antithrombotic Trialists' Collaboration: Collaborative meta-analysis of randomized trials of antiplatelet therapy for prevention of death, myocardial infarction, and stroke in high-risk patients // *B.M. J.* – 2002. – Vol. 324. – P. 71-86.
3. Суслина, З.А. Антиагрегантная терапия при ишемических cerebrovasкулярных заболеваниях: пособие для врачей / З.А. Суслина, М.М. Танашян. – Москва, 2003. – 40 с.
4. Profile and prevalence of aspirin resistance in patients with cardiovascular disease / P. A. Gum [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2001. – Vol. 88. – P. 230-235.
5. A prospective, blinded determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease/ P. A. Gum [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 41. – P. 961-965.
6. Prevalence, profile, and predictors of aspirin resistance measured by the Ultegra rapid platelet function assay-ASA in patients with coronary artery disease / W.-H. Chen [et al.] // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 382 A.
7. Frequency of aspirin resistance in patients with congestive heart failure treated with antecedent aspirin / D. C. Sane [et al.] // *Am. J. Cardiol.* – 2002. – Vol. 90. – P. 893-895.
8. Patrono C. Aspirin resistance: definition, mechanisms and clinical results / C. Patrono // *J. Thromb. Haemost.* – 2003. – Vol. 1. – P. 1710-1713.
9. The platelet inhibitory effects and Pharmacokinetics of prasugrel after administration of loading and maintenance doses in healthy subjects / J. Jakubowski [et al.] // *J. Cardiovasc. Pharmacol.* – 2006. – Vol. 47. – P. 377-384.
10. Low-dose aspirin increases aspirin resistance inpatients with coronary artery disease / P.Y. Lee [et al.] // *Am. J. Med.* – 2005. – Vol. 118. – P. 723-727.
11. Bhatt, D.L. Scientific and therapeutic advances in antiplatelet therapy / D.L. Bhatt, E.J. Topol // *Nature Reviews.* – 2003. – Vol. 2, N 1. – P. 15-28.
12. Bhatt, D.L. Aspirin resistance: more than just a laboratory curiosity / D.L. Bhatt // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2004. – Vol.43. – P. 1127-1129.
13. Prevalence of aspirin resistance in a population-based study of patients with acute vascular events: Oxford vascular study (OXVASC) / L.Silver [et al.] // *Cerebrovascular Diseases.* – 2003. – Vol. 16. – Suppl. 4. – P. 5.
14. Aspirin resistance as possible risk factor in stroke occurrence / N. Patsouros [et al.] // *Cerebrovascular Diseases.* – 2003. – Vol. 16. – Suppl. 4. – P. 82-83.
15. Topol, E. J. Determination of the natural history of aspirin resistance among stable patients with cardiovascular disease: reply / E. J. Topol, P. Gum, K. Kottle-Marchant // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2003. – Vol. 42. – P. 1336-1337.
16. Кремнева, Л. В. Резистентность к дезагрегантам: причины, клиническое значение, методы диагностики и коррекции / Л. В. Кремнева, С. В. Шалаев // *Терапевтический архив.* – 2008. – № 12. – С. 89-95.
17. Айнетдинова, Д.Х. Резистентность к антитромбоцитарным препаратам у больных ишемической болезнью сердца / Д.Х. Айнетдинова, А.Е. Удовиченко, В.А. Сулимов // *Рациональная фармакотерапия в кардиологии.* – 2007. – №3. – С. 52-59.
18. Serebruany, V. L. Variability in platelet responsiveness to clopidogrel among 544 individuals / V. L. Serebruany // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 51-56.
19. Resistance to aspirin after coronary arterybypass grafting is transient: impact the monitoring of aspirin antiplatelet therapy / J. Golanski [et al.] // *Ther. Drug Monit.* – 2005. – Vol. 27. – P. 484-490.
20. Individual dosing of ASA prophylaxis by controlling platelet aggregation / G. Syrbe [et al.] // *Clin. Appl. Thromb. Hemost.* – 2001. – Vol. 7. – P. 209-213.
21. Resistance to aspirin in increased by iT-elevation myocardial infarction and correlates wuth adenosine diphosphate levels / D. Erlinge [et al.] // *Thromb. J.* – 2005. – Vol. 3. – P. 10.
22. Guidelines for the management of arterial hypertension: The Task Force for the Management of Arterial Hypertension of the European Society of Hypertension (ESH) and of the European Society of Cardiology (ESC) / G. Mancia [et al.] // *Eur. Heart J.* – 2007. – Vol. 28, № 12. – P. 1462-1536.
23. Born, G.V.R. Aggregation of blood platelet by adenosine diphosphate and its reversal / G.V.R. Born // *Nature.* – 1962. – V. 194. – P. 927-929.

Поступила 15.04.2010 г.

Принята в печать 02.09.2010 г.